

不同血液净化方式对维持性血液透析患者相关生理和生化指标的影响

叶婷 陈仁贵 苏东东

430070 湖北武汉, 解放军武汉总医院血液净化科

通讯作者: 苏东东, Email: sdd905@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.012

【摘要】目的 观察 3 种不同血液净化方式单次治疗及连续治疗 2 个月后对维持性血液透析(MHD)患者相关生理和生化指标的影响。**方法** 回顾性分析 2016 年 3 月至 2017 年 4 月解放军武汉总医院血液净化科门诊收治的 90 例 MHD 患者的临床资料,其中血液透析(HD)组、血液透析滤过(HDF)组、HD+血液灌流(HP)组每组 30 例。所有患者均常规使用了促红细胞生成素、铁剂治疗,并继续口服原降压药物。HD 组患者每周进行 3 次 HD,每次 4 h; HDF 组患者每周进行 1 次 HDF、2 次 HD,每次 4 h,采用后稀释法,置换量为 50~70 mL/min; HD+HP 组每周行 1 次 HD+HP、2 次 HD,每次 4 h。收集患者单次透析前、治疗 4 h 及连续治疗 2 个月后的血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、血浆瘦素(LP)、血清甲状旁腺激素(PTH)、血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)等相关指标,比较 3 组患者上述指标的差异。**结果** 随透析时间的延长,3 组透析后肾功能相关指标(SCr、BUN)和大分子毒素相关指标(LP、PTH)以及微炎症相关指标(hs-CRP、IL-6)均较透析前明显降低,连续治疗 2 个月后的降低程度比单次治疗 4 h 后更明显,但 3 组间 SCr、BUN 比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。HD+HP 组连续治疗 2 个月后 LP、PTH、hs-CRP、IL-6 的降低程度均较 HD 组和 HDF 组更显著[LP (ng/L): 7.56 ± 2.67 比 9.55 ± 3.67 、 8.82 ± 2.47 , PTH (ng/L): 356.88 ± 189.46 比 520.55 ± 330.16 、 487.43 ± 234.26 , hs-CRP (mg/L): 10.30 ± 3.21 比 21.43 ± 4.46 、 12.31 ± 3.92 , IL-6 (ng/L): 18.56 ± 4.62 比 34.21 ± 6.77 、 19.84 ± 6.41 , 均 $P<0.05$]。**结论** HD+HP 能有效改善 MHD 患者的相关生理、生化指标,是治疗 MHD 患者的理想方式。

【关键词】 血液透析; 血液透析滤过; 血液灌流; 生理指标; 生化指标

基金项目: 湖北省医药卫生联合基金立项项目(WJ2018H0091)

The effects of different modes of blood purification on related physiological and biochemical indexes in patients with maintenance of hemodialysis Ye Ting, Chen Rengui, Su Dongdong

Department of Blood Purification, Wuhan General Hospital of PLA, Wuhan 430070, Hubei, China

Corresponding author: Su Dongdong, Email: sdd905@126.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of 3 different blood purification methods with single treatment or continuous treatment for 2 months on the physiological and biochemical indexes of patients with maintenance of hemodialysis (MHD). **Methods** The clinical data of 90 patients who underwent MHD in Department of the Blood Purification of Wuhan General Hospital of PLA from March 2016 to April 2017 were retrospectively analyzed, and they were divided into three groups: hemodialysis (HD) group, hemodiafiltration (HDF) group and HD + hemoperfusion (HP) group, 30 cases in each group. All the patients were treated routinely with erythropoietin and iron, and original oral antihypertensive drugs were continuously taken. The patients in HD group underwent 3 times of HD each week, 4 hours each time; the patients in HDF group applied once HDF and twice of HD each week, once 4 hours, and post dilution method was adopted with the replacement volume 50 – 70 mL/min; the patients in HD+HP group performed once HD+HP and twice HD each week, 4 hours each time. The levels of blood creatinine (SCr), urea nitrogen (BUN), plasma leptin (LP), serum parathyroid hormone (PTH), serum hypersensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), etc. were collected before single dialysis, 4 hours and 2 months after continuous treatment, and the differences in above indexes were compared among the three groups. **Results** With the prolongation of dialysis time, renal function related indexes (SCr, BUN), macromolecular toxin related indexes (LP, PTH) and micro inflammation related indexes (hs-CRP, IL-6) in the three groups were significantly lower than those before dialysis, the degrees of decrease of the indexes after continuous treatment for 2 months were more obvious than those after single treatment for 4 hours, but there were no statistical significant differences in inter-group comparisons of SCr and BUN among the three groups (both $P > 0.05$). After 2 months of continuous treatment, the degrees of decrease of LP, PTH and hs-CRP and IL-6 levels in group HD+HP were more significant than those in either HD group or HDF group [LP (ng/L): 7.56 ± 2.67 vs. 9.55 ± 3.67 , 8.82 ± 2.47 , PTH (ng/L): 356.88 ± 189.46 vs. 520.55 ± 330.16 , 487.43 ± 234.26 , hs-CRP (mg/L): 10.30 ± 3.21 vs. 21.43 ± 4.46 , 12.31 ± 3.92 , IL-6 (ng/L): 18.56 ± 4.62 vs. 34.21 ± 6.77 , 19.84 ± 6.41 , all $P < 0.05$]. **Conclusion** HD+HP can effectively improve the physiological and biochemical indexes of MHD patients, and is an ideal way to treat MHD patients.

【Key words】 Hemodialysis; Hemodiafiltration; Hemoperfusion; Physiological indexes; Biochemical indexes

Fund program: Medical and Health Joint Project of Hubei Province (WJ2018H0091)

慢性肾衰竭是损害全身各系统器官的严重疾病,对机体的多个系统均可造成不良影响^[1]。大量临床研究证明,在慢性肾脏疾病(CKD)和终末期肾病(ESRD)患者中普遍存在慢性炎症状态^[2-5]。长期的慢性微炎症状态,会导致营养不良及心脑血管等重要器官损害,是心脑血管事件的主要危险因素之一,严重影响患者的预后和生活质量^[6-8]。本研究观察血液透析(HD)、血液透析滤过(HDF)、HD联合血液灌流(HD+HP)3种不同血液净化方式单次治疗及连续治疗2个月后相关生理、生化指标的变化,为减少维持性血液透析(MHD)患者并发症、降低病死率、提高其生活质量提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择:回顾性分析2016年3月至2017年4月本院血液净化科门诊收治的90例慢性肾衰竭行MHD患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准:①MHD时间>6个月;②原发病诊断为慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、慢性间质性肾炎等;③病情稳定,近6个月未服用过激素或免疫抑制剂。

1.1.2 排除标准:①原发病为系统性红斑狼疮、血管炎等自身免疫性疾病;②伴恶性肿瘤或肿瘤相关性肾病;③伴甲状腺疾病、肝炎、急性慢性感染等;④有严重血小板减少或其他凝血功能障碍;⑤血压过低不能耐受HD。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医学伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.2 一般资料:90例患者中男性48例,女性42例;年龄31~58岁,平均 (51.46 ± 13.21) 岁;透析龄8个月~8年,平均 (56.31 ± 34.52) 个月。原发病:慢性肾小球肾炎41例,慢性间质性肾炎33例,糖尿病肾病9例,多囊肾2例,高血压肾损害5例。3组

患者性别、年龄、透析龄、原发病等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表1),说明3组资料均衡,有可比性。

1.3 分组及透析方法:90例MHD患者中HD组、HDF组、HD+HP组每组30例。所有患者均常规使用了促红细胞生成素、铁剂治疗,并继续口服原降压药物,均采用ELISIO-17H尼普洛聚醚砜膜透析器,膜面积为 1.7 m^2 ,HD、HD+HP均采用德国Fresenius 4008B型血液透析机,灌流器采用河北省廊坊市爱尔血液净化器材厂生产的一次性血液灌流器,HDF均采用碳酸盐透析液,透析液流量均为 500 mL/min ,血流量 $220 \sim 280\text{ mL/min}$ 。HD组患者每周进行3次HD,每次4h;HDF组患者每周进行1次HDF、2次HD,每次4h,采用后稀释法,置换量为 $50 \sim 70\text{ mL/min}$;HD+HP组每周进行1次HD+HP、2次HD,每次4h(其中前2h HD+HP,后2h取下灌流器,行HD)。

1.4 指标收集和方法:收集3组患者透析前、单次治疗4h及连续治疗2个月后血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、血浆瘦素(LP)和血清甲状旁腺激素(PTH)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)等,比较3组上述指标的差异。

1.5 统计学处理:使用SPSS 17.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析和LSD法;计数资料以例表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同透析方法3组患者肾功能相关指标比较(表2):随透析时间的延长,3组单次治疗4h和连续治疗2个月后肾功能相关指标SCr、BUN均较透析前明显降低(均 $P<0.05$),但3组间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表1 3组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)		透析龄(月)		原发病(例)			
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$	慢性肾小球肾炎	慢性间质性肾炎	糖尿病肾病	其他
HD组	30	15	15	33~57	51.36 ± 13.31	8~89	55.81 ± 34.62	15	10	3	2
HDF组	30	17	13	31~55	51.42 ± 13.33	11~94	56.36 ± 35.32	14	11	3	2
HD+HP组	30	16	14	34~58	51.50 ± 13.47	10~96	56.24 ± 33.91	12	12	3	3

表2 不同透析方法3组患者肾功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	SCr (mmol/L)			BUN (mmol/L)		
		透析前	单次治疗4h	连续治疗2个月	透析前	单次治疗4h	连续治疗2个月
HD组	30	1002.32 ± 365.35	368.12 ± 100.23^a	356.12 ± 120.42^a	24.16 ± 4.52	9.02 ± 2.68^a	8.92 ± 2.75^a
HDF组	30	989.78 ± 334.32	360.28 ± 112.46^a	368.32 ± 114.35^a	23.98 ± 4.76	8.98 ± 3.23^a	8.95 ± 2.98^a
HD+HP组	30	1010.23 ± 370.35	370.03 ± 118.34^a	365.24 ± 130.10^a	24.23 ± 4.48	9.15 ± 3.34^a	9.03 ± 3.02^a

注:与透析前比较,^a $P<0.05$

表 3 不同透析方法 3 组患者中、大分子毒素相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	LP (ng/L)			PTH (ng/L)		
		透析前	单次治疗 4 h	连续治疗 2 个月	透析前	单次治疗 4 h	连续治疗 2 个月
HD 组	30	10.55 ± 3.35	9.68 ± 3.74	9.55 ± 3.67	566.80 ± 314.50	526.38 ± 332.36	520.55 ± 330.16
HDF 组	30	10.46 ± 3.56	8.84 ± 2.86 ^{ab}	8.82 ± 2.47 ^{ab}	564.96 ± 316.63	496.37 ± 233.56 ^{ab}	487.43 ± 234.26 ^{abc}
HD+HP 组	30	10.52 ± 3.49	7.78 ± 2.42 ^{abc}	7.56 ± 2.67 ^{abc}	565.87 ± 314.67	416.23 ± 212.33 ^{abc}	356.88 ± 189.46 ^{abc}

注:与透析前比较,^a $P < 0.05$;与 HD 组比较,^b $P < 0.05$;与 HDF 组比较,^c $P < 0.05$

表 4 不同透析方法 3 组患者微炎症相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	hs-CRP (mg/L)			IL-6 (ng/L)		
		透析前	单次治疗 4 h	连续治疗 2 个月	透析前	单次治疗 4 h	连续治疗 2 个月
HD 组	30	15.83 ± 3.21	20.41 ± 4.35	21.43 ± 4.46	25.52 ± 6.71	33.21 ± 5.56	34.21 ± 6.77
HDF 组	30	16.21 ± 4.13	14.12 ± 3.65 ^{ab}	12.31 ± 3.92 ^{ab}	25.42 ± 6.13	21.79 ± 6.54 ^{ab}	19.84 ± 6.41 ^{ab}
HD+HP 组	30	15.93 ± 3.58	12.30 ± 3.89 ^{abc}	10.30 ± 3.21 ^{abc}	25.34 ± 6.63	19.86 ± 4.32 ^{abc}	18.56 ± 4.62 ^{abc}

注:与透析前比较,^a $P < 0.05$;与 HD 组比较,^b $P < 0.05$;与 HDF 组比较,^c $P < 0.05$

2.2 不同透析方法 3 组患者中、大分子毒素相关指标比较(表 3):随透析时间的延长,3 组单次治疗 4 h 和连续治疗 2 个月后中、大分子毒素相关指标 LP、PTH 均较透析前明显降低(均 $P < 0.05$),连续治疗 2 个月后的降低程度比单次治疗 4 h 后更明显,HD+HP 组的降低程度比 HD 组和 HDF 组更明显(均 $P < 0.05$)。

2.3 不同透析方法 3 组患者微炎症相关指标比较(表 4):随透析时间的延长,3 组单次治疗 4 h 和连续治疗 2 个月后微炎症相关指标 hs-CRP、IL-6 均较透析前明显降低(均 $P < 0.05$),且 HD+HP 组连续治疗 2 个月后的降低程度较 HD 组和 HDF 组更显著(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

HD 是 ESRD 患者肾脏替代治疗的主要方法之一,随着透析技术的不断完善,MHD 患者的生存时间逐渐延长,但总体生活质量仍较低。HD 治疗虽能在短时间内改善患者的症状,维持患者生命,但 HD 不能替代肾脏的所有功能^[9]。MHD 患者经过长期透析治疗,不可避免地出现肾性骨病、皮肤瘙痒、失眠、营养不良等许多并发症,这些并发症均会降低患者的生存率和生活质量,HD 联合 HP 可明显降低甲状旁腺激素(PTH)水平,改善患者临床症状,提高疗效^[10]。因此,关于如何减少尿毒症行 MHD 患者的透析并发症已成为近年来研究的热点。

目前临床上常用的血液净化方法包括 HD、HDF、HD+HP。HD 仅对相对分子质量在 500 以下的小分子物质有清除作用,而对于相对分子质量在 500 以上的中大分子物质清除率较低。MHD 患者如果长期仅进行单纯 HD 治疗,将会导致其体内中大分子毒素蓄积,造成肾性骨病、皮肤瘙痒、食

欲减退、失眠等,使患者的生活质量下降,并增加其病死率。HDF 综合了 HD 和 HF 的优点,在单位时间内比单独 HD 或 HF 能清除更多中小分子毒素,对稳定患者心血管功能、控制血压和清除中大分子毒素及含磷物质等方面的疗效均优于单独 HD,但 HDF 对于大分子毒素如 LP、PTH 等的清除效果有限。HP 是利用有广谱解毒效应的血液灌流器吸附血清中的中大分子物质,再将净化后的血液回输到患者体内的一种治疗方法,它可以通过吸附作用清除血液中的中大分子炎症介质及细胞因子^[11-12]。但单纯 HP 不能维持机体水、电解质和酸碱平衡,而 HD+HP 可有效发挥两者的优势,一方面通过弥散作用清除小分子毒素,另一方面通过灌流器吸附中大分子毒素。有研究表明,HP 联合 HD 可有效清除患者体内的炎症因子,纠正 MHD 患者体内的微炎症状态^[13],从而改善患者的营养状况^[14],显著减少多种临床并发症,对患者睡眠、食欲、皮肤瘙痒、肾性骨病等有不同程度的改善作用。

LP 的相对分子质量为 16 000,具有抑制食欲、减少能量摄入、增加能量消耗的生物学作用,LP 的蓄积可导致营养不良,促进患者发生炎症反应,增加心血管疾病的风险^[15]。PTH 的相对分子质量为 9 000,以它为代表的中大分子物质在体内积聚,可导致肾性骨病、皮肤瘙痒等并发症,PTH 与心血管疾病和死亡等有明显相关性^[16]。炎症因子是 MHD 患者发病率和病死率的一个预测指标^[17]。CRP 是反映透析患者慢性炎症状态的标志物。hs-CRP 是利用敏感检测技术在低浓度下测得的 CRP 水平。hs-CRP 水平与动脉粥样硬化、贫血及患者营养状况密切相关,是心血管事件的预测因子之一^[18-19]。IL-6 是由 α 、 β 两条糖蛋白链组成的多肽,其中

α 链的相对分子质量为 80 000, β 链的相对分子质量为 130 000, IL-6 升高与 MHD 患者病情严重程度呈正相关^[20]。

本研究观察 HD、HDF、HD+HP 3 种不同透析方式对 MHD 患者肾功能相关指标和中大分子毒素相关指标及微炎症相关指标的影响。结果显示, 单次治疗及连续治疗 2 个月后, 3 组 SCr、BUN、hs-CRP、IL-6、LP、PTH 均较透析前明显下降, 表明 HDF、HD+HP 均可有效清除 MHD 患者体内小、中、大分子毒素及炎症因子, 从而减少并发症, 降低病死率, 提高患者生活质量, 其中 HD+HP 对于中大分子毒素及炎症因子的清除作用略优于 HDF。

综上所述, HD+HP 能有效改善 MHD 患者各项生理、生化指标, 是 MHD 患者理想的治疗方式。但由于本研究观察的样本量较少, 观察时间较短, 同时未观察 HD+HP 是否能改善 MHD 患者的远期生存率, 且其治疗费用较高, 因此, 是否值得临床推广还需要更多相关的研究证实。

参考文献

- [1] 李中, 黄承胜, 徐敏, 等. 高通量血液透析对维持性血液透析患者免疫功能的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34 (25): 10-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2011.25.004.
- [2] 徐丰博, 孙懿, 刘惠兰. 高通量血液透析对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. 中国血液净化, 2011, 10 (3): 133-135. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2011.03.005.
- [3] 陈玉平, 黄力, 叶文锋, 等. 血液透析和腹膜透析对尿毒症患者营养和微炎症状态的影响[J]. 医学临床研究, 2017, 34 (8): 1638-1640. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2017.08.064.
- [4] 蔡砺, 刘惠兰, 吴华, 等. 高通量血液透析可以有效地清除 β_2 微球蛋白和改善维持性血液透析患者的慢性炎症状态[J]. 中国血液净化, 2010, 9 (1): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2010.01.006.
- [5] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update [J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66 (5): 884-930. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
- [6] 贾洪艳, 王庆树, 由希雷, 等. 超纯透析液对尿毒症患者微炎症状态及心功能的影响[J]. 山东医药, 2012, 52 (8): 76-77. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2012.08.028.
- [7] Jlinin Y, Greer N, Ishani A, et al. Timing of dialysis initiation, duration and frequency of hemodialysis sessions, and membrane flux: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline [J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66 (5): 823-836. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.11.031.
- [8] Hsiao PJ, Lin KS, Chiu CC, et al. Use of traditional Chinese medicine (Ren Shen Yang Rong Tang) against microinflammation in hemodialysis patients: an open-label trial [J]. Complement Ther Med, 2015, 23 (3): 363-371. DOI: 10.1016/j.ctim.2015.03.002.
- [9] Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: what have we learned in 10 years? [J]. Semin Dial, 2010, 23 (5): 498-509. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2010.00784.x.
- [10] 王飞, 张军. 血液透析联合血液灌流治疗血液透析患者肾性骨病的临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39 (2): 164-165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2016.02.021.
- [11] 刘丽茹, 尹雪艳. 血液灌流临床应用研究[J]. 医学综述, 2007, 13 (23): 1811-1813. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2007.23.022.
- [12] 齐辰利, 李荣山, 李彩霞, 等. 血液灌流对急性肾衰竭患者微炎症状态的影响[J]. 中国血液净化, 2006, 5 (8): 418-421. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2006.08.005.
- [13] 杨伟鹏, 黄泽伟, 许细惠, 等. 血液灌流联合血液透析对慢性肾衰竭患者微炎症状态的影响[J]. 江西医药, 2013, 48 (6): 489-491. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2013.06.008.
- [14] 徐艳梅, 许传文. 血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患者体内微炎症和营养不良状态的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (1): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.01.011.
- [15] 王福谢, 吴芳. 高通量血液透析临床应用研究新进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17 (10): 634-638. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2017.10.014.
- [16] 刘军, 徐建伟, 刘雪梅. 高通量血液透析对维持性血液透析患者心功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16 (5): 433-435.
- [17] Cao H, Ye H, Sun Z, et al. Circulatory mitochondrial DNA is a pro-inflammatory agent in maintenance hemodialysis patients [J]. PLoS One, 2014, 9 (12): e113179. DOI: 10.1371/journal.pone.0113179.
- [18] 朱君, 邱积昌, 钟春梅. 血液透析联合血液灌流对尿毒症患者 β_2 -微球蛋白和超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 临床医学工程, 2016, 23 (1): 29-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2016.01.0029.
- [19] 罗春艳, 来春林, 邢金平, 等. 高血压合并冠心病与慢性炎症因子的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14 (10): 1674-1676. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.10.022.
- [20] Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2010, 77 (6): 550-556. DOI: 10.1038/ki.2009.503.

(收稿日期: 2017-11-03)